

Гадолиний съдържащи контрастни вещества за магнитно-резонансна образна диагностика (МРОД) и Нефрогенна Системна Фиброза (НСФ)

Нефрогенната Системна Фиброза (НСФ) е тежко протичащо и понякога фатално заболяване, свързано с употребата на интравенозни гадолиний-съдържащи контрастни вещества за целите на МРОД, приложени при пациенти с тежко бъбречно увреждане. На основание наличните към момента доказателства, Европейската група по лекарствена безопасност (PhVWP) към Комитета за лекарствени продукти в хуманната медицина (CHMP) препоръчва следното:

- ▶ Да не се употребява Omniscan (gadodiamide) при пациенти с тежко бъбречно увреждане (т.е. при степен на гломерулна филтрация (GFR) $<30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) или при пациенти с направена или предстояща чернодробна трансплантация. Употребата на гадодиамид при новородени (<4 седмици) и деца до 1 годишна възраст да се предприема само след внимателно обмисляне.
- ▶ Внимателно обмисляне трябва да се направи при приложението на други гадолиний-съдържащи контрастни вещества за МРОД при пациенти с тежко бъбречно увреждане (GFR $<30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)

В Р. България са разрешени следните гадолиний-съдържащи контрастни вещества: Omniscan (gadodiamide); Magnevist (gadopentetic acid); Gadovist (gadobutrol); Primovist (gadoxetic acid) и разрешения по централизирана процедура в Европейския съюз Vasovist (gadofosveset).

Нефрогенна Системна Фиброза (НСФ)

Нефрогенната Системна Фиброза, позната също като нефрогенна фиброзираща дерматопатия (НФД) е рядко заболяване, характеризиращо се с патологично натрупване на съединителна тъкан в кожата, която става уплътнена, груба и твърда, понякога водеща до контрактури и обездвижване на ставите. Пациентите с НСФ могат да имат системно засягане на други органи, включващо : бял дроб, черен дроб, мускули и сърце. При 5% от пациентите се наблюдава бързо прогресиращо, фулминантно протичане на заболяването. Нефрогенната Системна Фиброза е съобщавана само при пациенти с бъбречна недостатъчност. Въпреки, че повечето засегнати пациенти са били в напреднал до терминален стадий на бъбречна болест, има съобщения за няколко случая при пациенти с умерено-тежка бъбречна дисфункция.

Първите данни, насочващи към причинно-следствена връзка между НСФ и гадолиний-съдържащи контрастни вещества, датират от началото на 2006 г. В една статия е описано развитие на НСФ при пет от девет пациенти в терминален стадий на бъбречна болест 2-4 седмици след прилагане на гадодиамид. Малко по-късно друго проучване съобщава, че 13 пациенти в терминален стадий на бъбречна болест развиват НСФ. На всички тях е бил приложен гадодиамид (медианно време на излагане 25 дни).

В световната практика са съобщени приблизително 200 случая на НСФ, при пациенти с бъбречно увреждане след употреба на гадолиний-съдържащи

контрастни вещества. Повечето от съобщенията са свързани с най-малко стабилните представители - Omniscan и OptiMARK (последния няма разрешение за употреба в ЕС). Малък брой от случаите са свързани с употреба на Magnevist. В един от тези случаи се счита, че директната причина е Magnevist, който е бил приложен неколккратно във високи дози.

Механизъм

Механизмът, по който някои гадолиний-съдържащи контрастни вещества причиняват НСФ с по-голяма вероятност от други, не е напълно изяснен. Приема се, че това се дължи на различия във физикохимичните свойства на отделните представители, които определят степента на отделяне на свободни гадолиниеви йони. Отлагането на свободни гадолиниеви йони в тъканите и органите може да стимулира НСФ чрез индукция на фиброза. Пациентите с тежко бъбречно увреждане са изложени на по-висок риск от НСФ, тъй като контрастното вещество се елиминира по-бавно от организма им – времето на полуживот на гадолиния нараства от 1,3 часа при здрави доброволци до 34.3 часа при пациенти в терминален стадий на бъбречна недостатъчност. Случаи на НСФ са съобщени също при пациенти с направена или предстояща чернодробна трансплантация. Няма известни данни за случаи на НСФ при пациенти с нормална бъбречна функция.

Роля на диализата

Няма достатъчно доказателства, за да се препоръча започването на диализа при пациенти с риск от развитие на НСФ след употреба на гадолиний-съдържащи контрастни вещества. В скорошно проучване провеждането на диализа на десет пациента в рамките на 2 дни от прилагането на гадодиамид, не ги е предпазило от развитието на НСФ.

Продължаващо проучване

Проблемът ще бъде обект на постоянно преразглеждане и при необходимост ще бъдат съобщени нови данни и препоръки за предписване.

С оглед на гореизложеното в Европейския съюз е приета спешна промяна в информацията за безопасност на контрастните вещества, съдържащи гадолиний, както е посочено по-долу: Същата промяна е в ход и за разрешените за употреба в Р. България гадолиний-съдържащи контрастни вещества.

Актуализация на Кратката характеристика на продукта(КХП) за Omniscan (Gadodiamide)

Т. 4.3. Противопоказания

Гадодиамид е противопоказан при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (степен на гломерулна филтрация $<30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) и при такива с направена или предстояща чернодробна трансплантация (вж. т. 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки)

Т. 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки

Тежка бъбречна недостатъчност и пациенти с чернодробна трансплантация:
Получени са съобщения за нефрогенна системна фиброза (НСФ), свързана с употребата на гадолиамид и някои други гадолиний-съдържащи контрастни вещества при пациенти с тежко бъбречно увреждане (степен на гломерулна филтрация $<30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) и такива с направена или предстояща чернодробна трансплантация. По тази причина Omniscan не бива да бъде използван при тези групи пациенти (вж. т. 4.3. Противопоказания).

Новородени и кърмачета:

Поради незрелост на бъбречната функция при новородени и деца до 1 годишна възраст, Omniscan трябва да се използва при тези групи пациенти само след внимателно обмисляне.

Т. 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Има съобщения за случаи на нефрогенна системна фиброза при употреба на Omniscan

Актуализация на КХП за всички други гадолиний-съдържащи контрастни вещества

Т. 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки

Има съобщения за случаи на нефрогенна системна фиброза, свързани с употребата на някои гадолиний-съдържащи контрастни вещества при пациенти с тежко бъбречно увреждане (степен на гломерулна филтрация $<30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$). Тъй като съществува възможност за поява на НСФ при употреба на - име на съответния продукт (Magnevist/ Gadovist/Vasovist/Primovist), лекарственият продукт трябва да се употребява при такива пациенти само след внимателно обмисляне.

Т. 4.8. Нежелани лекарствени реакции (за тези продукти, за които има съобщени случаи)

Има съобщени случаи на НСФ.

До момента в ИАЛ не са постъпвали съобщения за случаи на Нефрогенна системна фиброза след употреба на гадолиний-съдържащи контрастни вещества.

ИАЛ напомня на медицинските специалисти, че трябва да съобщават всички подозирани нежелани реакции, свързани с употреба на лекарствени продукти, като изпратят попълнена жълта карта, която е достъпна и on line на интернет страницата на ИАЛ: www.bda.bg/лекарствена_безопасност/система_за_спонтанни_съобщения, при посочване на жълтата карта.

Допълнителна информация за НСФ и гадолиний-съдържащи контрастни вещества може да бъде намерена на страниците на:

European society of Urogenital Radiology(ESUR) <http://www.esur.org>.

International Center for Nephrogenic Fibrosing Dermopathy Research (ICNFDR) <http://www.icnldr.org>.